Universiteit Leiden
The Netherlands

Reducing uncertainties in image-guided radiotherapy of rectal cancer

Ende, R.P.J. van den

Citation
Ende, R. P. J. van den. (2020, October 22). *Reducing uncertainties in image-guided radiotherapy of rectal cancer*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/137099

Version:	Publisher's Version
License:	Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden
Downloaded from:	https://hdl.handle.net/1887/137099

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page

Universiteit Leiden

Leiden University Repository

The handle http://hdl.handle.net/1887/137099 holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Ende, R.P.J. van den
Title: Reducing uncertainties in image-guided radiotherapy of rectal cancer
Issue date: 2020-10-22

Appendices

SAMENVATTING

Verbeteringen van de behandeling voor patiënten met endeldarmkanker hebben geresulteerd in een verbeterde overleving. Daarnaast vindt door het bevolkingsonderzoek vroegere opsporing van endeldarmkanker plaats en hierdoor zal de overleving waarschijnlijk verder verbeteren. Door de (verwachte) verbeterde overleving worden de lange-termijn effecten van de behandeling steeds belangrijker. Preoperatieve (chemo)radiotherapie en totale mesorectale excisie (TME) chirurgie zijn geassocieerd met toxiciteit en chirurgische complicaties. Onderzoek naar de behandeling van endeldarmkanker is daarom gericht op het verlagen van de radiotherapie dosis op gezond weefsel en minder uitgebreide chirurgie of het achterwege laten van chirurgie in geselecteerde patiënten. Een radiotherapie behandeling van de endeldarm kan zowel via uitwendige als inwendige bestraling gegeven worden. Beide bestralingstechnieken hebben bepaalde behandelonderzekerheden, zoals het bepalen van de tumor op de beschikbare beeldvorming en de positionering van de patiënt op de bestralingstafel. Door deze behandelonzekerheden wordt er een veiligheidsmarge rondom het te bestralen doelvolume gebruikt om ervoor te zorgen dat de tumor daadwerkelijk de voorgeschreven dosis ontvangt. Het nadeel hiervan is dat naastgelegen gezond weefsel meer stralingsdosis ontvangt en een extra dosis op de tumor daardoor beperkt mogelijk is. De resultaten die zijn beschreven in dit proefschrift kunnen worden gebruikt om de behandelonzekerheden voor zowel uitwendige als inwendige bestraling van patiënten met endeldarmkanker te verlagen.

Inwendige bestraling met behulp van een applicator, ook wel brachytherapie, kan vanwege zijn steile dosis gradiënt gebruikt worden om een hoge stralingsdosis te geven aan de tumor terwijl omliggende organen gespaard worden. De meeste publicaties over het gebruik van brachytherapie bij endeldarmkanker richten zich op oncologische uitkomsten, maar rapporteren niet over de technische aspecten van de procedure. **Hoofdstuk 2, 3 en 4** richten zich op verbeteringen van de brachytherapie planningsprocedure bij endeldarmkanker voor wat betreft benodigde beeldvorming en de stap naar een planningsprocedure die uitsluitend gebaseerd is op MRI beeldvorming.

Hoofdstuk 2 vergelijkt het gebruik van een enkel CT onderzoek voor het plannen van alle bestralingsfracties met het gebruik van een CT onderzoek bij elke bestralingsfractie (herhaal CT), waarbij er gekeken wordt naar de dekking van het doelvolume en de dosis op de gezonde weefsels. Bij 8 van de 22 fracties kon een dekking van het doelvolume van minstens 85% niet behaald worden door een incorrecte plaatsing van de applicator ballon of resterende lucht en/of ontlasting tussen het doelvolume en de applicator. Bij deze 8 fracties zou een interventie nodig zijn om de positionering van de applicator te corrigeren. Het gebruik van een planning CT scan bij elke fractie zou daarom de minimale standaard moeten zijn om de positionering van de applicator te controleren. Ten slotte resulteerde herplannen op basis van de herhaal CT in meer conforme bestralingsplannen.

Om MRI te kunnen gebruiken bij het maken van het bestralingsplan zijn MRI-compatibele markers nodig als alternatief voor de huidige chirurgische clips om de tumor te markeren. In **Hoofdstuk 3** wordt de MRI zichtbaarheid van vier verschillende goudmarkers beoordeeld. Vier waarnemers hebben markerposities aangeduid op twee MRI onderzoeken per patiënt in twee scenario's: met en zonder de beschikbaarheid van een bijbehorend CT onderzoek om een schatting te geven van de markerposities op MRI. Het aanduiden van goudmarkers zonder bijbehorend CT onderzoek resulteerde in veel verschillen tussen de waarnemers. Met het gebruik van het bijbehorende CT onderzoek waren de Visicoil 0.75 en Gold Anchor de meest consistent aangeduide markers en deze waren het best zichtbaar op de T1 gewogen 3D GRE MRI beelden.

Om voor brachytherapie een bestralingsplan te kunnen maken dat uitsluitend gebaseerd is op MRI beeldvorming moeten de applicator en de individuele kanalen in de applicator zichtbaar zijn op de MRI beeldvorming. Echter, op de huidige gebruikte anatomische MRI beeldvorming is de applicator afgebeeld als een zwarte vlek door gebrek aan signaal. **Hoofdstuk 4** toont aan dat een MRI onderzoek met een ultrakorte echotijd gebruikt kan worden om de applicator en de individuele kanalen af te beelden. Dit MRI beeld geeft voldoende onderscheid tussen de individuele kanalen, zowel op beelden van een fantoom als beelden van patiënten met een applicator in de endeldarm. Na de fusie met een T1 gewogen 3D MRI onderzoek is de resterende geometrische verstoring binnen een bol met een diameter van 550 mm voor alle richtingen ongeveer 1 mm, wat een klinisch acceptabele afwijking is.

Het percentage patiënten waarbij de tumor volledig verdwenen is na (chemo)radiotherapie zou verhoogd kunnen worden door een hogere stralingsdosis te geven aan de tumor. Dit kan interessant zijn voor orgaansparende behandelingen, waarbij bij geselecteerde patiënten chirurgie achterwege wordt gelaten of minder uitgebreide chirurgie toegepast wordt. Er is uitgebreid onderzoek verricht naar de beweging van de gehele endeldarm ten opzichte van de botten, maar er is slechts beperkt onderzoek verricht naar de beweging van de tumor ten opzichte van de botten om veiligheidsmarges te bepalen voor een extra dosis op de tumor met uitwendige radiotherapie. Om die reden worden er in de literatuur uiteenlopende veiligheidsmarges van 7-30 mm beschreven. Positieverificatie voor een extra dosis op de tumor zou gebaseerd kunnen worden op geïmplanteerde markers in plaats van op botten. Om dit te realiseren moeten de markers representatief zijn voor de positie van de tumor en zichtbaar zijn op MRI om de markerposities ten opzichte van de tumor nauwkeurig te kunnen bepalen. In **Hoofdstuk 5** wordt de stabiliteit van de markers ten opzichte van de tumor en de beweging van de markers ten opzichte van de botten bepaald. Tussen bestralingsfracties werd een markerverplaatsing van 3 tot 4 mm ten opzichte van de tumor gevonden. Daarnaast werden er grote verplaatsingen van de tumor en de markers gevonden ten opzichte van de botten. Om die reden leidt het gebruik van markers als surrogaat voor de tumor tot een afname van de veiligheidsmarge van 20 mm naar 13 mm tot zelfs 8 mm, afhankelijk van de richting in de patiënt. Een subanalyse suggereert dat deze veiligheidsmarge meer afneemt bij patiënten met een tumor in het centrale en hooggelegen deel van de endeldarm vergeleken met patiënten met een tumor in het laaggelegen deel van de endeldarm.

Om patiënten met een vroeg stadium endeldarmkanker orgaansparend te kunnen behandelen, zullen deze patiënten (chemo)radiotherapie moeten krijgen om de tumor te bestrijden. Het is waarschijnlijk niet nodig om bij deze patiënten de reguliere grote doelvolumes te gebruiken, dus het beperken van het doelvolume tot enkel het gebied van de primaire tumor en het mesorectum lijkt redelijk. De flinke afname van het doelvolume zou kunnen leiden tot verminderde toxiciteit zonder verslechterde oncologische uitkomst. Dit wordt op dit moment onderzocht in de STAR-TReC studie, waarin de haalbaarheid van korte serie radiotherapie of lange serie chemoradiotherapie gevolgd door twee respons evaluaties als alternatief op TME chirurgie geëvalueerd wordt. In **Hoofdstuk 6** wordt voor bestralingsplannen met een doelvolume dat alleen bestaat uit het mesorectum de variabiliteit van dosis op de gezonde weefsels bepaald. Daarnaast wordt het effect van een nationale bijeenkomst op de kwaliteit en de variabiliteit van bestralingsplannen geëvalueerd. Acht radiotherapie afdelingen hebben ieder voor vijf patiënten bestralingsplannen gemaakt en vervolgens werd er een bijeenkomst georganiseerd voor de deelnemende radiotherapie afdelingen om de planningsresultaten te bespreken. Bij de bijeenkomst werden de dosisgegevens van de bestralingsplannen met elkaar gedeeld, zodat deze met elkaar konden worden vergeleken. Na de bijeenkomst werden de deelnemende afdelingen verzocht om voor iedere patiënt te bepalen of zij het bestralingsplan zouden willen herzien. De dosis op de gezonde weefsels was substantieel verschillend tussen de deelnemende afdelingen, in het bijzonder voor de lage dosis niveaus onder de 20 Gy. De bijeenkomst en het delen van de oorspronkelijke planningsresultaten onder de deelnemende afdelingen resulteerde in een lagere dosis op de gezonde weefsels en een lagere variabiliteit tussen de deelnemende afdelingen na het herzien van de bestralingsplannen.

De bevindingen beschreven in dit proefschrift kunnen worden gebruikt om de behandelonzekerheden voor zowel de uitwendige als inwendige bestraling van patiënten met endeldarmkanker te verlagen. Door het verlagen van de behandelonzekerheden kan het doelvolume meer conform worden bestraald waardoor er minder stralingsdosis op naastgelegen gezond weefsel komt en er een hogere extra dosis op de tumor mogelijk wordt.